Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl)

ÜBER DEN DIAGNOSTISCHEN WERT DER BESTIMMUNG DER LEUCINAMINOPEPTIDASE-AKTIVITÄT IM SERUM HAUTKRANKER

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hanns-Manfred Niemczyk
aus Minden

Würzburg 1970

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl)

ÜBER DEN DIAGNOSTISCHEN WERT DER BESTIMMUNG DER LEUCINAMINOPEPTIDASE-AKTIVITÄT IM SERUM HAUTKRANKER

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hanns-Manfred Niemczyk
aus Minden

Würzburg 1970

Referent: Privatdozent Dr. F. Schröpl

Korreferent: Professor Dr. H. Röckl

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	5
III.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	7
	A) Material	7
	B) Methodik	8
	C) Ergebnisse	9
	1. LAP-Serum-Aktivität bei Hautgesunden	9
	2. Mehrfachbestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken	9
	a) Psoriatiker	10
	b) Ulcus-cruris-Patienten	11
	c) Kontaktekzematiker	11
	d) Sonstige	12
	3. Einmal-Bestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken	14
IV.	DISKUSSION	20
V.	ZUSAMMENFASSUNG	22
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	I - XII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0078

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Leucinaminopeptidase (LAP) ist ein proteolytisches Enzym, das als Exopeptidase endständige Aminosäuren von Peptidketten abzuspalten vermag (ABDERHALDEN 1962/63). 1929 gelang LINDERSTRØM-LANG der Nachweis, daß Darmerepsin ein Ferment enthält, das Leucylglycin und Leucyldiglycin hydrolysierte. In weiteren Untersuchungen von JOHNSON et al. konnte dieses Enzym identifiziert und gereinigt werden, wobei sich Kobalt- und Manganionen (BERGER u. JOHNSON 1939; SMITH u. BERGMANN 1941 u. 1944; NEVILLE-JONES u. PETERS 1948) als beste Aktivatoren erwiesen. Wegen der anfänglichen Verwendung von L-Leucinamid als Substrat erhielt das Ferment den Namen Leucinaminopeptidase, der bis jetzt beibehalten wurde.

Zum histochemischen Nachweis verwendete man in der Folgezeit hauptsächlich L-Leucin- ß-naphthylamid als Substrat (GOMORI 1954; GREEN, TSOU-KWAN-CHUNG, BRESSLER u. SELIGMAN 1955; FOLK u. BURSTONE 1955; BURSTONE u. FOLK 1956). Es zeigte jedoch, daß diese synthetische Substanz nicht spezifisch auf die LAP reagierte (WALDSCHMIDT-LEITZ u. KELLER 1957; BERNHAMMER 1967). Die eigentliche Leucinaminopeptidase ist an der hydrolytischen Spaltung nur zu einem geringen und sehr schwer abgrenzbaren Prozentsatz beteiligt (SYLVÉN u. BOIS 1962; HANSON, BOHLEY u. MANNSFELDT 1963).
Beweise dafür lieferte die eingehende Auswertung der Zonenelektrophorese im Stärkegel (WINTERSBERGER u. TUPPY 1960; KOWLESSAR, HAEFFNER u. RILEY 1961; DUBBS, VIVONIA u. HILBURN 1961; BEHAL, KANAWAGE u. HAMILTON 1962; MEADE u. ROSALKI 1964; PATTERSON, HSIAO, KEPPEL u. SOROF 1965; BEHAL, KLEIN u. DAWSON 1966).

Andere vereinfachte photometrische Nachweise mit geeigneten synthetischen Substraten ergaben das gleiche Resultat (NACHLAS, GOLDSTEIN u. SELIGMAN 1962; FLEISHER, PANKOW u. WARMKA 1963; WEBER 1964). Das gilt insbesondere auch für das von TUPPY, WIESBAUER u. WINTERSBERGER (1962) vorgeschlagene L-Leucin- p -nitranilid.

NAGEL, WILLIG u. SCHMIDT (1964) schlagen vor, besser von einer Aminosäurearylamidase-Aktivität zu sprechen, wenn nicht das spezifische Leucinamid als Substrat verwandt wird.

ZAMECNIK, STEPHENSON u. COPE (1945) sowie FRUTON (1946), MAVER u. GRECO (1951) und andere konnten in der Haut von Tieren erstmals proteolytische Fermente beobachten. BELOFF u. PETERS (1945 , 1946) und NEVILLE-JONES u. PETERS (1948) stellten Extrakte auch aus menschlicher Haut her, die bei einem pH von 7,5 ein Aktivitätsoptimum erreichten.

Eine weitere Differenzierung dieser Fermente und ihrer verschieden großen Aktivität bei Hauteffloreszenzen wurde von PASCHOUD, SCHMIDTLI u. KELLER (1955) vorgenommen. In neuerer Zeit führten DECKER u. DICKEN (1967) und HOPSU-HAVU u. JANSEN (1968) Untersuchungen und Auftrennungen dieser Enzyme mit Hilfe der Elektrophorese durch. Alle diese Autoren benutzen Homogenate oder Extrakte von Haut.

Die entscheidenden Arbeiten über die histographische Verteilung der LAP blieben deutschen Autoren vorbehalten. BRAUN-FALCO (1961) stellte einen Katalog der LAP-Aktivität in den Effloreszenzen bzw. ihrer Umgebung bei den verschiedensten Hautkrankheiten zusammen. So konnte eine Zunahme der Gewebsaktivität bei folgenden Krankheiten nachgewiesen werden: bei Pemphigus vulgaris (BRAUN-FALCO 1957), Basaliom und Spinaliom (BRAUN-FALCO u. SALFELD 1957), Molluscum sebaceum, akute Dermatitis (BRAUN-FALCO 1956). Eine Verringerung der LAP-Aktivität gegenüber normaler Haut konnte nur bei der Psoriasis (BRAUN-FALCO 1956) festgestellt werden. Diese Befunde wurden durch die normale Anreicherung der LAP im Stratum Malpighii und den ekkrinen Schweißdrüsen (BRAUN-FALCO 1956) und den Vorgängen bei der Bläschenbildung (STÜTTGEN u. WÜST 1956) und parakeratotischen Verhornungsprozessen erklärt (BRAUN-FALCO 1957 u. 1961). ROTHMAN (1954) und ADACHI, YAMASAWA u. ALLEGRA (1968) haben durch experimentell gesetzte pathologische Hautläsionen versucht, diese Erscheinungen zu systematisieren. Diese Ergebnisse und Überlegungen werden bestätigt durch Untersuchungen über Enzymaktivitäten in transplantierten Mäusetumoren (SYLVÉN u. MALMGREN 1955) und im Fremdkörpergranulationsgewebe (GEDIGK u. BONTKE 1957).

Bei der Haut-Mastocytose fand sich eine LAP-Anhäufung in den Mastzellen. Eine Freisetzung des Fermentes erfolgte durch Reizung (BRAUN-FALCO u. SALFELD 1959; RAAB u. KAISER 1965).

Diese histochemischen Verfahren der LAP-Aktivitätsbestimmungen sind für die diagnostische Praxis zu umständlich und aufwendig. Die Untersuchungen über die Aussagekraft der LAP-Bestimmungen im Harn lagen am nächsten (RAAB 1966). Wegen der physiologisch hohen LAP-Konzentration der Niere (NAGEL u. WILLIG 1964, 1965) und der eventuellen Schädigung des Tubulusepithels durch toxische Vorgänge (z.B. toxische Dermatitis) erschienen diese Versuche für die Diagnostik obsolet (BERGMANN u. KLOSTERMANN 1964; MATTENHEIMER 1968).

Der nächste Schritt war, über Beziehungen der LAP-Aktivität im Blut und Hautkrankheiten nachzuforschen. WELLS u. BABCOCK (1953) wiesen Epithelproteinasen im Blutserum nach. UNGER (1953) konnte eine synergistische Wirkung zahlreicher Stoffe auf die Hemmung von Entzündungsvorgängen einerseits und Proteinasen und Fibrinolysin andererseits aufzeigen. Bei der Psoriasis als Beispiel für eine entzündliche Hauterkrankung fanden BRAUN-FALCO (1956) und KLING-MÜLLER u. ISHIKAWA (1963) eine erhöhte LAP-Aktivität in den Hautkapillaren. Damit war die Frage aufgetaucht, wie sich die in der Haut vorkommende LAP bei verschiedenen dermatologischen Affektionen im Blutserum manifestiert.

In zwei Arbeiten vergleichen BRAUN-FALCO und SALFELD (1957) die LAP-Aktivität in Canthariden- und Monojodacetat-Blasen und Blutserum bei Hautgesunden und Hautkranken. Dazu wird die modifizierte Bestimmungsmethode nach GREEN et al. (1955) mit L-Leucin-ß-naphthylamid benutzt. Eine Abhängigkeit der LAP-Blutserum-Aktivität von der Nahrungsaufnahme konnte im Gegensatz zu tierexperimentellen Ergebnissen von HANSON u. HASCHEN (1958) nicht festgestellt werden.

Bei Hautkranken wurden bisher keine Bestimmungen der LAP-Aktivität im Serum mit dem leicht zu handhabenden Substrat L-Leucin-p-nitranilid vorgenommen. Die Gesamtzahl der Patienten, bei denen diese Bestimmungen mit Hilfe von L-Leucin-ß-naphthylamid als Substrat durchgeführt wurden, war relativ klein und nur wenige Diagnosen umfassend (BRAUN-FALCO u. SALFELD 1957).

Außerdem konnten die Autoren mit diesem Substrat bei ihren Untersuchungen keine bedeutsamen Tagesschwankungen der LAP-Aktivität bei Hautgesunden feststellen.

In vorliegender Arbeit sollen daher mit dem Substrat L-Leucin-p-nitranilid an einem großen Patientengut mit vielfältigen dermatologischen Erkrankungen folgende Fragen untersucht werden:

1. Läßt die routinemäßige Bestimmung der LAP-Aktivität im Blutserum von Hautkranken diagnostische Schlüsse zu?

2. Bestehen im Tagesablauf Schwankungen der LAP-Aktivität im Blutserum?

LITERATURÜBERSICHT

Der Beweis für die weite Verbreitung der LAP erfolgte durch ihren Nachweis in vielen pflanzlichen, tierischen und menschlichen Organen und Organbestandteilen (SMITH, 1948 u. 1960; SPACKMAN, SMITH u. BROWN, 1955; GREEN, TSOU-KWAN-CHUNG, BRESSLER u. SELIGMAN, 1955; KORKONEN u. RUPONEN, 1962; SCHÖN, RÄSSLER u. WEYERGRAF, 1963; PFLEIDERER u. CELLIERS, 1963; KRISCH, 1963; SCHOBEL, STEFENELLI, WEWALKA u. HOLZNER, 1964; NAGEL u. WILLIG, 1964 u. 1965; HANSON, GLÄSSER u. KIRSCHKE, 1965; KLEIN et al. 1967). Die höchsten Konzentrationen fanden sich beim Menschen in Gehirn, Niere, Leber, Lunge und Darmschleimhaut. Demgemäß befaßte sich hauptsächlich die Innere Medizin mit der diagnostischen Bestimmung des Ferments.

So konnte bei folgenden Erkrankungen eine Abweichung von der normalen LAP-Aktivität im Serum gefunden werden:

1. Leber- und Gallekrankheiten:

Hier liegen die bisher intensivsten Untersuchungen vor (FLEISHER et al., 1957; RITIS, 1958; GOLDBARG u. RUTENBURG, 1958; RUTENBURG et al., 1958, 1961, 1964; GÖGGEL, 1960; GÖGGEL et al., 1960; HARKNESS et al., 1960; HOFFMAN et al., 1960; PINEDA et al., 1960; SHAY et al., 1960; KLAUS, 1961, 1962; DIOGUARDI et al., 1962; MÜLLNER et al., 1962; SCHOBEL u. WEWALKA, 1962; BARDAWILL u. CHANG, 1963; GIBINSKI et al., 1963; MILLER u. WEINTRUB, 1963; SCHÖN et al., 1963; BALCELLS GORINA et al., 1964; IRLES 1964; MERICAS et al., 1964; PRUZANSKI u. FISCHL, 1964; RETTENBACHER-DÄUBNER u. RIEDER, 1964; CHANTE et al., 1966; SCHULTZ u. SCHMIDT, 1967; KÄRCHER, 1968; LUKASIK et al., 1968). WEBER faßte 1969 die wichtigsten Diagnosen zusammen, bei denen eine Erhöhung der Serum-LAP-Aktivität vorliegt: Hepatitis (akute und chronisch-aktive, Pfeiffer-Hepatitis), chronische Leberparenchymerkrankungen (alkoholische, diabetogene und alimentäre Leberverfettung), aktive Lebercirrhose, Hyperlipämien z.B. Zieve-Syndrom, cholostatische Hepatosen, Cholangitis, Cholangiolitis, biliäre Cirrhose, Gallensteinkolik, Cholelithiasis, Malignome oder Metastasen der Leber oder Gallenblase, Echinokokkenbefall der Leber.

2. Pancreaserkrankungen:

Erhöhungen der Serum-LAP-Aktivität liegen vor bei allen Pancreaserkrankungen. Der diagnostische Wert, besonders beim Pancreas-Karzinom, ist jedoch gering wegen der meist vorliegenden Leber- und Gallenbeteiligung (GOLDBARG u. RUTENBURG, 1958; RUTENBURG et al. 1958, 1961; GÖGGEL 1960; GÖGGEL et al., 1960; HARKNESS et al., 1960; HOFFMAN et al., 1960; PINEDA et al., 1960; SHAY et al., 1960; KLAUS 1961, 1962; MÜLLNER et al., 1962; SCHOBEL u. WEWALKA 1962; BARDAWILL u. CHANG, 1963; GIBINSKI et al., 1963; MILLER u. WEINTRUB, 1963; SCHÖN et al., 1963; IRLES, 1964; MERICAS et al., 1964; PRUZANSKI u. FISCHL, 1964; WEBER 1969).

3. Gravidität und Ovulationshemmer:

In der Schwangerschaft auftretende Erhöhungen der LAP-Aktivität im Serum wurden von ARST et al. (1959), HANSON et al. (1963), KOKOT u. CEKANSKI (1963) und BECKMAN et al. (1965, 1966) beschrieben. Auch die Einnahme von hormonellen Ovulationshemmern bedingt diesen Effekt (SIEGEL, 1959; WILBERT et al., 1968, 1969). Entsprechende Befunde sind bei der Oestrogenbehandlung des Prostatakarzinoms zu beobachten (WEBER, 1969).

4. Maligne Tumoren:

Bei vielen malignen Geschwülsten, besonders beim Mammakarzinom, finden sich LAP-Aktivitäts-Erhöhungen im Serum (WOODARD, 1953; GÖGGEL, 1960; GOLISCH, 1960; KLAUS, 1961, 1962; GRIMM, 1962; RETTENBACHER-DÄUBNER u. RIEDER, 1964).

5. Diverse Krankheiten mit Erhöhung der LAP-Serum-Aktivität:

Aktive Osteopathien (WEWALKA, 1968; WEBER, 1969), Tubulusschädigungen der Niere (BERGMANN u. SCHELER, 1964; ZURWEHME, 1966), Kollagenosen und chronisch cardiale Insuffizienz (WEBER, 1969).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. MATERIAL

Zur Bestätigung der von NAGEL, WILLIG u. SCHMIDT (1964) angegebenen Normalwerte wurde zuerst eine Bestimmung bei 11 Hautgesunden vorgenommen. Bei diesen Probanden im Alter von 25-52 Jahren (7 weiblich, 4 männlich) wurde jeweils gegen 13 Uhr die Venenpunktion vorgenommen. Gleichzeitig wurden die Leberfermente und Serumbilirubin bestimmt.

Bei 25 stationären Patienten wurde an 7 aufeinanderfolgenden Tagen 3 mal täglich die LAP-Aktivität bestimmt. Die erste Venenpunktion erfolgte in der Zeit von 8.30 - 10 Uhr, die zweite von 20.30 - 21.30 Uhr. Die Mahlzeiten wurden von den Patienten um 7.00, 12.00 und 18.00 Uhr eingenommen.

Von diesen 25 Patienten litten an einer

Psoriasis	9
Ulcus cruris	4
Kontaktekzem	6
Seborrhoisches Ekzem	1
Neurodermitis constit.	1
Morbus Behçet	1
Spinaliom	1
Fixes Arzneimittelexanthem	1
Infizierte Inguinalfistel	1

Bei 215 Patienten (122 stationär, 93 ambulant) wurde die LAP-Aktivität im Serum nur einmal am Tage bestimmt. Das Blut wurde in der Zeit von 8.30 - 10.00 Uhr abgenommen.

B. METHODIK

Die Bestimmung der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Serum wurde mit Hilfe der Biochemica-Test-Kombination (Fa. Boehringer, Mannheim) durchgeführt.

1. Herstellung der Lösungen: der Inhalt von Flasche 1 (0,05 M Phosphatpuffer, pH 7,2) wurde mit 100 ml bidest. Wasser und der Inhalt von Flasche 2 (0,025 M Leucin-p-nitranilid) mit 3 ml Methanol gelöst.

2. Bestimmungsansatz: in ein Reagenzglas wurden 3 ml von Lösung 1 und 0,1 ml von Lösung 2 pipettiert, gemischt und 5 min bei 25°C im Wasserbad stehen gelassen. Danach wurden 0,1 ml hämolysefreies Serum hinzugefügt, gemischt und sofort die Extinction E_1 gemessen. Genau 30 min nach der ersten Ablesung wurde die Extinction E_2 gemessen.
   Die Extinctionsmessung erfolgte bei λ = 405 nm (1 cm Schichtdicke).
   Die Extinctionsdifferenz $E_2 - E_1 = \Delta E$ ist der LAP-Aktivität direkt proportional.

3. Berechnung:
   Die quantitative Auswertung erfolgt nach den von Boehringer mitgelieferten Tabellen und durch Berechnung nach der Formel

$$\Delta E_{405} \times 108 = \text{mU/ml Serum}$$

Um möglichst hämolysefreies Serum zu erhalten, nahmen wir das Blut mit Einmalspritzen (10 ccm) und großkalibrigen Kanülen aus den Armvenen ab. Es war darauf Wert zu legen, daß möglichst wenig aspiriert wurde. Direkt nach Abnahme und Abkühlen des Blutes wurde 10 min bei 7000 Umdrehungen zentrifugiert. Nach vorsichtigem Abgießen des Serums wurde es bis zur endgültigen Bestimmung der LAP-Aktivität im Kühlschrank bei + 4°C aufbewahrt. In der Regel erfolgte die Enzymaktivitätsbestimmung spätestens 1 1/2 Stunden nach der Blutentnahme. BRAUN-FALCO und SALFELD (1957) beschreiben, daß das Enzym bei Lagerung des Serums im Eisschrank bei etwa + 2°C innerhalb von 8 Tagen kaum an Aktivität verliert.

C. ERGEBNISSE

1. Bestimmung der LAP-Serum-Aktivität bei Hautgesunden

Aus den 11 Bestimmungen (Tabelle 1) ergab sich bei einer Schwankungsbreite von 12,4 - 24,8 mU/ml ein Mittelwert von 17,9 mU/ml Serum. Nach NAGEL, WILLIG und SCHMIDT (1964) liegen die Normalwerte bei 8 - 22 mU/ml Serum. Nur 3 Ergebnisse lagen über den Normalwerten.
Die Bestimmung der Transaminasen und des Bilirubins ergab keine pathologischen Werte.

Tabelle 1
Bestimmung der LAP-Serum-Aktivität bei Hautgesunden

Proband (Nr.)	LAP-Serum-Aktivität (mU/ml)
1	13,1
2	17,8
3	16,7
4	12,4
5	13,8
6	19,8
7	24,5
8	23,9
9	24,8
10	15,7
11	14,5

2. Mehrfachbestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken

Bis auf die Patienten mit dem fixen Arzneimittelexanthem und der infizierten Inguinalfistel zeigten alle einen ausgedehnten Befund. Bei den Psoriatikern und Kontaktekzematikern war zum Teil das gesamte Integument befallen.

Die Bestimmungen der Transaminasen-Aktivität und des Serum-Bilirubin-Spiegels ergaben bei der Gruppe dieser 25 Patienten keine wesentlichen Erhöhungen.

a) Die 9 Psoriatiker (Tabelle 2a) befanden sich im Alter von 17 - 63 Jahren. Wie aus den Resultaten zu ersehen ist, ergaben sich wesentliche Erhöhungen der LAP-Aktivität. Der Mittelwert bei den morgendlichen Bestimmungen ergab 26,0 mU/ml bei einer Schwankungsbreite von 11,4 - 56,6 mU/ml. Die mittäglichen Bestimmungen ergaben einen Mittelwert von 33,9 mU/ml bei der sehr großen Schwankungsbreite von 12,0 - 147,0 mU/ml. Bei der dritten Bestimmung

Tabelle 2a

Bestimmung der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken (an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, täglich 3 mal)

Psoriatiker

Patient Nr.	Schwankungsbreite (mU/ml) morgens	mittags	abends	Mittelwert (mU/ml) morgens	mittags	abends
1	17,0-42,0	17,3-52,8	14,6-29,9	26,0	32,9	20,9
2	11,4-26,2	16,2-29,5	8,8-39,8	17,3	22,5	21,6
3	13,2-31,2	18,4-53,2	16,2-56,9	24,4	36,5	34,7
4	19,1-56,6	20,4-147,0	16,8-104,0	36,7	51,3	52,6
5	17,9-48,9	20,0-63,0	17,4-51,9	32,4	37,6	32,5
6	17,4-29,1	17,6-40,6	17,9-39,8	23,0	22,1	25,8
7	19,1-41,7	27,4-56,8	22,1-60,5	33,5	37,8	36,3
8	13,4-23,8	12,0-31,0	12,0-45,1	16,7	20,8	20,8
9	15,8-39,3	16,5-39,1	16,8-51,7	24,4	29,4	27,3
Gesamtwerte:	11,4-56,6	12,0-147,0	8,8-104,0	26,0	33,9	30,2

am Abend ergab sich wieder eine sehr große Schwankungsbreite von 8,8 - 104,0 mU/ml Serum. Der Mittelwert aller Bestimmungen lag hier bei 30,2 mU/ml. Es zeigt sich also bei allen Patienten eine deutliche Erhöhung der LAP-Serum-Aktivität gegenüber den Normalwerten. Die Bestimmungen mittags und abends

zeigen eine größere Schwankungsbreite als die Bestimmungen am Morgen. Die Mittelwerte dieser Ergebnisse liegen deutlich höher als der Mittelwert der morgendlichen Bestimmung.

b) Die 4 männlichen Ulcus-cruris-Patienten (Tabelle 2b) befanden sich im Alter zwischen 56 und 78 Jahren. Bei diesem Kollektiv ergaben sich Mittelwerte der LAP-Serum-Aktivität von morgens 18,7 mU/ml, mittags 20,6 mU/ml und abends 20,1 mU/ml. Diese Mittelwerte liegen also insgesamt im Bereich der Normalwerte von 8 - 22 mU/ml. Die Schwankungsbreite der Ergebnisse war hierbei geringer als bei den Psoriatikern.

Tabelle 2b

Ulcus-cruris-Patienten

Patient Nr.	Schwankungsbreite (mU/ml) morgens	mittags	abends	Mittelwert (mU/ml) morgens	mittags	abends
10	14,6-22,5	12,3-20,5	11,4-26,3	17,4	17,5	16,5
11	14,6-29,3	16,1-29,5	12,8-30,1	19,1	21,2	18,6
12	13,6-24,2	19,8-27,1	15,7-44,2	19,3	24,7	23,9
13	11,2-26,9	11,4-22,7	11,9-36,0	19,2	19,0	20,8
Gesamtwerte:	11,2-29,3	11,4-29,5	11,4-44,2	18,7	20,6	20,1

c) Die 6 männlichen Kontaktekzematiker waren 37-73 Jahre alt. Die Schwankungsbreite der Resultate (Tabelle 2c) lag bei den morgendlichen Bestimmungen mit 11,6-41,1 mU/ml Serum am niedrigsten, war mittags mit 8,2-60,6 mU/ml Serum am größten und fiel mit 13,0 - 58,3 mU/ml Serum bei den abendlichen Werten wieder leicht ab. Die Mittelwerte aller Bestimmungen ergaben morgens 21,7 mU/ml, mittags 26,5 mU/ml und abends 25,4 mU/ml. Die beiden letzten Werte lagen also etwas über den Normalwerten.

Tabelle 2c

Kontaktekzematiker

Patient Nr.	Schwankungsbreite (mU/ml) morgens	mittags	abends	Mittelwert (mU/ml) morgens	mittags	abends
14	16,9-34,7	16,1-36,9	16,6-40,5	22,1	25,8	24,3
15	11,6-33,6	24,8-42,0	13,0-58,0	26,1	30,0	30,8
16	14,0-37,3	14,4-26,8	14,7-58,3	19,9	20,4	27,9
17	15,3-26,2	14,9-26,7	14,4-31,3	20,4	21,0	21,2
18	13,7-22,0	8,2-33,0	14,4-33,3	16,1	21,5	20,5
19	14,8-41,1	21,7-60,6	16,8-44,2	27,0	37,0	26,1
Gesamtwerte	11,6-41,1	8,2-60,6	13,0-58,3	21,7	26,5	25,4

d) In Tabelle 2d sind die Mittelwerte und Schwankungsbreiten der Bestimmungen der LAP-Serum-Aktivität von 6 männlichen Patienten mit verschiedenen Erkrankungen aufgeführt. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 17 und 61 Jahren.

Auch hier, wie in den Tabellen 2a - 2c, zeigten die Mittelwerte je nach dem Zeitpunkt der Bestimmungen deutliche Schwankungen. In allen Fällen liegen die Mittags- und Abendwerte höher als die morgendlichen.
Insgesamt liegen diese Mittelwerte im oberen Bereich der Norm oder darüber.

Tabelle 2d

Sonstige Diagnosen

Patient Nr.	Schwankungsbreite (mU/ml) morgens	mittags	abends	Mittelwert (mU/ml) morgens	mittags	abends
			Fixes Arzneimittelexanthem			
20	10,9-22,5	13,4-36,7	12,5-63,6	16,4	22,4	27,7
			Seborrhoisches Ekzem			
21	14,0-22,8	14,0-52,7	11,0-39,7	17,3	25,8	19,3
			Neurodermitis constitutionalis			
22	12,5-19,2	17,4-34,8	15,5-61,9	15,2	22,0	33,0
			Infizierte Inguinalfistel			
23	14,1-21,9	9,2-43,9	10,5-52,2	17,9	23,6	24,9
			M. Behçet			
24	13,6-36,0	15,1-44,9	13,0-48,7	24,3	29,0	25,9
			Spinaliom (Grad I n. Broders)			
25	14,6-28,9	13,8-30,6	13,9-45,2	22,6	24,4	25,7

3. Einmal-Bestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken

In Tabelle 3 sind 215 Patienten erfaßt, bei denen die LAP-Serum-Aktivität nur einmal bestimmt wurde. Da manche Patienten an mehreren dermatologischen Erkrankungen litten, ergibt die Summe der in den Tabellen aufgeführten Fälle eine höhere Zahl. Die Einteilung dieser Fälle wurde nach Diagnosen vorgenommen.

Die unter a aufgeführten Fälle beziehen sich jeweils nur auf die genannten dermatologischen Diagnosen. Die Patienten, bei denen andere nicht-dermatologische Begleiterkrankungen vorlagen, unterteilten wir nochmals in zwei Gruppen. Die erste (mit b gekennzeichnete) Gruppe umfaßt die Patienten, bei denen diese andere Krankheit (Hypertonie, Herzinsuffizienz etc.) die LAP-Serum-Aktivität nicht beeinflußt. Die zweite (mit c gekennzeichnete) Gruppe bezieht sich auf Patienten, bei denen die LAP-Serum-Aktivität beeinflussende Nebenkrankheiten (Hepatitiden, Cholangitiden etc.) vorlagen.

Die Patienten wurden diesen verschiedenen Gruppen aufgrund einer allgemeinen Untersuchung und anamnestischer Angaben zugeordnet. Außerdem waren dabei die von uns bestimmten Werte der Transaminasen-Aktivität und des Serum-Bilirubin-Spiegels ausschlaggebend.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, lagen die Mittelwerte der Bestimmungen innerhalb der normalen Schwankungsbreite mit Ausnahme folgender Krankheitsbilder:

Herpes zoster	(insgesamt 2 Fälle)	26,9
Rosacea	(insgesamt 4 Fälle)	24,5

Bei einigen Krankheitsbildern stand nur ein Fall zur Verfügung (Tabelle 4). Die LAP-Serum-Aktivität war erhöht bei:

Porphyria cut. tarda	30,2
Livedo reticularis	46,5
Varicellen	24,0

Tabelle 3

Einmal-Bestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei Hautkranken

Diagnose		Zahl d. Fälle	Schwankungsbreite mU/ml	Mittelwert mU/ml
Tinea	insges.	23		19,4
	a	10	14,0 - 23,9	17,7
	b	7	15,1 - 23,1	18,6
	c	6	17,0 - 32,7	23,0
Ekzem	insges.	59		18,5
	a	33	8,2 - 31,6	18,3
	b	17	9,2 - 34,8	17,6
	c	9	14,8 - 33,8	20,9
Psoriasis	insges.	20		18,8
	a	14	12,0 - 28,3	18,4
	b	3	15,1 - 28,9	19,7
	c	3	17,3 - 20,2	19,4
Ulcus cruris	insges.	20		19,3
	a	4	12,1 - 29,9	22,9
	b	14	9,7 - 22,7	16,4
	c	2	18,5 - 46,5	32,5
Pemphigus	insges.	3		17,0
	a	2	12,1 - 18,7	15,4
	b	-	-	-
	c	1	20,1	20,1
Sneddon-Wilkinson	insges.	2		17,2
	a	1	18,0	18,0
	b	-	-	-
	c	1	16,4	16,4
Urticaria	insges.	11		17,5
	a	7	10,8 - 28,7	17,4
	b	4	14,6 - 23,5	17,6
	c	-	-	-
Pruritus	insges.	8		21,2
	a	6	16,1 - 29,4	19,4
	b	-	-	-
	c	2	20,3 - 32,7	26,5
Melanom	insges.	4		21,2
	a	3	14,2 - 24,1	20,3
	b	1	23,8	23,8
	c	-	-	-
Seborrhoe	insges.	4		17,5
	a	4	14,0 - 22,7	17,5
	b	-	-	-
	c	-	-	-

Diagnose		Zahl d. Fälle	Schwankungsbreite mU/ml	Mittelwert mU/ml
Verrucae seborrhoic.	insges.	5		20,6
	a	2	15,8 - 18,0	17,0
	b	3	15,0 - 33,2	23,0
	c	-	-	-
Lichen ruber	insges.	3		16,8
	a	2	15,9 - 17,5	16,7
	b	1	17,1	17,1
	c	-	-	-
Fertilitäts-störungen	insges.	5		20,2
	a	4	14,7 - 22,8	18,7
	b	-	-	-
	c	1	24,6	24,6
Akne	insges.	10		18,4
	a	5	14,8 - 29,9	20,2
	b	4	13,3 - 17,4	15,5
	c	1	20,3	20,3
Varicosis	insges.	9		22,1
	a	3	15,4 - 17,6	16,7
	b	3	16,2 - 20,7	18,6
	c	3	19,4 - 47,6	30,8
Follikuli-tiden	insges.	2		17,3
	a	2	13,1 - 21,4	17,3
	b	-	-	-
	c	-	-	-
Affektionen der Geschlechts-organe	insges.	6		15,7
	a	4	14,5 - 17,1	15,3
	b	2	16,2 - 17,1	16,7
	c	-	-	-
Candidiasis	insges.	13		18,7
	a	8	11,6 - 28,7	20,0
	b	3	10,8 - 20,6	15,4
	c	2	17,7 - 19,7	18,7
Neurodermitis	insges.	2		22,1
	a	-	-	-
	b	-	-	-
	c	2	17,3 - 27,0	22,1
Xanthomatosen	insges.	2		22,2
	a	1	13,0	13,0
	b	1	31,4	31,4
	c	-	-	-

Diagnose		Zahl d. Fälle	Schwankungsbreite mU/ml	Mittelwert mU/ml
Sklerodermie	insges.	3		18,8
	a	-	-	-
	b	2	14,6 - 19,3	17,0
	c	1	22,6	22,6
Herpes zoster	insges.	2		26,9
	a	1	17,3	17,3
	b	-	-	-
	c	1	36,5	36,5
Rosacea	insges.	4		24,5
	a	3	11,8 - 37,8	21,5
	b	-	-	-
	c	1	33,3	33,3
Staphylodermie	insges.	4		16,7
	a	2	19,4 - 22,7	21,1
	b	2	9,2 - 15,6	12,4
	c	-	-	-
Verrucae planae	insges.	3		15,8
	a	2	13,6 - 20,3	17,0
	b	1	13,6	13,6
	c	-	-	-
Naevi	insges.	7		18,8
	a	5	16,0 - 18,2	17,0
	b	1	28,9	28,9
	c	1	17,4	17,4
Plattenepithel-Carcinom	insges.	8		18,8
	a	3	14,3 - 25,3	19,0
	b	3	16,6 - 33,2	22,9
	c	2	11,0 - 13,0	12,5
Hyperkeratosen	insges.	4		21,0
	a	-	-	-
	b	4	14,7 - 33,2	21,0
	c	-	-	-
Basaliome	insges.	10		17,1
	a	5	12,0 - 24,8	17,1
	b	4	14,0 - 25,8	18,1
	c	1	13,0	13,0
Alopecia areata	insges.	3		15,2
	a	3	10,5 - 19,0	15,2
	b	-	-	-
	c	-	-	-

Diagnose		Zahl d. Fälle	Schwankungsbreite mU/ml	Mittelwert mU/ml
Dermoepi-	insges.	3		19,1
dermitis	a	-	-	-
	b	3	9,3 - 25,4	19,1
	c	-	-	-
Erythematodes	insges.	2		11,1
chron.integ.	a	-	-	-
	b	1	11,4	11,4
	c	1	10,8	10,8
Akrodermatitis	insges.	4		16,6
chron.atroph.	a	3	13,3 - 22,7	17,1
	b	1	14,9	14,9
	c	-	-	-
Hämangiome	insges.	4		18,8
	a	4	15,8 - 22,7	18,8
	b	-	-	-
	c	-	-	-
Talgretentions-	insges.	3		15,3
cysten	a	2	14,0 - 19,5	16,8
	b	1	12,3	12,3
	c	-	-	-

a = ohne Begleitkrankheit

b = ohne beeinflussende Begleitkrankheit

c = mit beeinflussender Begleitkrankheit

Tabelle 4

Einmal-Bestimmungen der LAP-Serum-Aktivität bei sonstigen Hautkranken

Diagnose	Zahl d. Fälle	LAP-Serum-Aktivität mU/ml	Bemerkungen +)
Artefakt	1	15,9	a
Dermatitis herpetiformis Duhring	1	18,3	a
Erythema chron. migrans	1	20,3	a
Syringocystadenoma papilliferum	1	10,8	b
Striae distensae	2	20,3-20,5	c
Mykosis fungoides	1	17,3	c
Retikulosarkomatose	1	13,6	b
Pityriasis rosea	1	20,4	a
Porphyria cutanea tarda	1	30,2	c
Livedo reticularis	1	46,5	c
Unterschenkelödem unklarer Genese	1	14,2	a
M. Hodgkin	1	11,7	a
Lentigo senilis	1	17,0-19,5	a
Schweißdrüsenabszess	1	20,5	a
Klinefelter Syndrom	1	21,6	a
Lipom	1	8,5	a
Lymphographie n.Bestrahlung	1	21,9	b
Hypertrophische Narbe u. Gefäßektasien	1	19,3	a
Petechiale Purpura	1	17,6	a
Perniones	1	15,7	a
Phosphorsäureverätzung	1	7,0	a
Analfistel u.Hämorrhoiden	1	11,5	a
Fistel n. Tumorexcision	1	9,3	b
Vitiligo	1	13,7	a
Zylindrome	1	13,6	c
Varicellen	1	24,0	a

+) a = ohne Begleitkrankheit; b = ohne beeinflussende Begleitkrankheit; c = mit beeinflussender Begleitkrankheit.

IV. DISKUSSION

Mit dem von TUPPY, WIESBAUER u. WINTERSBERGER (1962) angegebenen Substrat Leucin-p-nitranilid fand sich eine einfach zu handhabende Methode zur Bestimmung der LAP-Aktivität. Bei ausreichender Spezifität (NAGEL, WILLIG u. SCHMIDT, 1964) hatte man damit ein Verfahren, das zur routinemäßigen Diagnostik vor allem in der Inneren Medizin herangezogen wurde.

Wie aus der Literaturübersicht hervorgeht, ist die Anzahl der Erkrankungen, die zu einer Normabweichung der LAP-Aktivität im Serum führen, sehr groß. Ein Ausschluß solcher Krankheiten, z.B. durch Bestimmung der Leberwerte, wäre also immer notwendig, um eine Erhöhung der LAP-Aktivität im Serum allein auf die dermatologische Diagnose zurückführen zu können. Eine gründliche Untersuchung unserer Patienten zeigte zu einem erheblichen Prozentsatz Begleiterkrankungen dieser Art, bei denen sich dann auch fast immer Aktivitätserhöhungen feststellen lassen. Die Mittelwerte aller Bestimmungen aber ergaben bei Patienten mit einer dermatologischen Diagnose unabhängig vom Vorliegen einer Begleiterkrankung zum Teil nur leichte Erhöhungen. Diese fanden sich bei Herpes zoster, Rosacea, Porphyria cutanea tarda, Livedo reticularis und Varicellen. Die Zahl der Fälle dieser Erkrankungen, die uns zur Verfügung stand, war zu klein, um die Aussage machen zu können, daß bei diesen Diagnosen grundsätzlich eine LAP-Erhöhung zu erwarten ist. Außerdem sind bei der Porphyria cutanea tarda und der Livedo reticularis Leberbeteiligungen gegeben.

BRAUN-FALCO und SALFELD (1957) untersuchten an Hand von L-Leucin-ß-naphthylamid als Substrat die Aktivität bei folgenden Erkrankungen: Neurodermitis diffusa (6 Fälle), Dermatitis (9 Fälle), Ekzem (13 Fälle), Pemphigus vulgaris (1 Fall), Erysipel (2 Fälle), Psoriasis (10 Fälle), Erythema exsudativum multiforme (1 Fall), Gonorrhoe (6 Fälle), Lues latens (5 Fälle) und Dermatomyositis (1 Fall). Keine signifikante Erhöhung der LAP-Aktivität im Serum fanden die Autoren bei Psoriasis, Gonorrhoe, Lues und Dermatomyositis. Erhöhte Werte wurden bei Neurodermitis diffusa, Dermatitis, Ekzem, Pemphigus und Erysipel festgestellt. Dabei wird eine Korrelation zwischen Ausdehnung und Akuität der Hautveränderungen aufgestellt. Diese Beziehungen

zeigten sich am deutlichsten bei den blasenbildenden Dermatosen Pemphigus vulgaris und bullöses Erysipel. Eine Ausnahme dabei bildete das Erythema exsudativum multiforme mit unter der Norm verminderter Enzymaktivität.

Diese Ergebnisse können wir bei unseren Untersuchungen zum Teil nicht bestätigen. Bei den 2 Fällen von Neurodermitis diffusa fanden wir einen Mittelwert der LAP-Aktivität im Serum von 22, 1 mU/ml, ein Ergebnis, das innerhalb der Fehlerbreite der Methode liegt. Bei den von uns untersuchten 59 Ekzematikern lag der Mittelwert ebenso im Bereich der Norm wie bei den 3 Fällen von Pemphigus vulgaris. Leider standen uns keine Fälle von Erysipel, Dermatitis und Erythema exsudativum multiforme zur Verfügung. Bei allen anderen von uns untersuchten Hautkranken können wir die Ergebnisse von BRAUN-FALCO und SALFELD bestätigen. Auch wir fanden keine Aktivitätserhöhungen im Blutserum.

Nach vergleichenden Untersuchungen von NAGEL, WILLIG u. SCHMIDT (1964) gibt die Verwendung der zwei verschiedenen Substrate keine Erklärung für diese Differenzen.

Interessant waren die Ergebnisse bei den Patienten, bei denen wir im Verlaufe des Tages Mehrfach-Bestimmungen vornahmen. Insgesamt lagen hier Erhöhungen der LAP-Aktivität vor. Diese Patienten waren im Hinblick auf die große Ausdehnung ihrer Hauterscheinungen besonders ausgesucht. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß hier eine Korrelation besteht. Die morgendlichen Werte liegen zum Teil wesentlich unter denen von Mittag oder Abend. Unsere Einmal-Bestimmungen, die im wesentlichen keine Erhöhungen zeigen, wurden auch immer am Morgen vorgenommen. Daraus ist zu folgern, daß neben der Ausdehnung der Hauterscheinungen der Zeitpunkt der Blutabnahme ein weiterer Parameter für die Höhe der Fermentaktivität zu sein scheint.
BRAUN-FALCO und SALFELD können dagegen keine Tagesschwankungen feststellen. Auch bei diesen Bestimmungen benutzten sie als Substrat L-Leucin-ß-naphthylamid.

HANSON und HASCHEN (1957) weisen in Tierversuchen eine Abhängigkeit der Peptidase-Aktivität im Serum von der Eiweißaufnahme in der Nahrung nach. Ob die von uns festgestellten Tagesschwankungen auf gleichen oder ähnlichen Zu-

sammenhängen mit den Mahlzeiten beruhen, bedarf einer besonderen Klärung.

Anhand unserer Ergebnisse läßt sich sagen, daß die routinemäßige Bestimmung der Aminosäurearylpeptidase (LAP)-Aktivität im Serum von Hautkranken mit Hilfe des Substrates L-Leucin-p-nitranilid keine sicheren diagnostischen Anhalte zu geben vermag.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 215 Patienten mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen wurde die Aminosäurearylpeptidase (LAP)-Aktivität im Serum einmal bestimmt. Als Substrat wurde Leucin-p-nitranilid verwandt. Für den diagnostischen Aussagewert dieser Bestimmungen im Sinne einer Erhöhung oder Erniedrigung der LAP-Aktivität im Serum bei bestimmten Hautkrankheiten fand sich kein sicherer Anhalt.

Bei 25 anderen Hautkranken wurden jeweils morgens, mittags und abends an 7 aufeinanderfolgenden Tagen mit der gleichen Methode Bestimmungen vorgenommen. Die Werte der morgendlichen Bestimmungen lagen deutlich unter denen von Mittag und Abend. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den von BRAUN-FALCO und SALFELD vorgenommenen Bestimmungen mit dem Substrat L-Leucin-ß-naphthylamid.

Herrn Professor Dr. med. H. Röckl danke ich für die Übernahme des Korreferates und die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Herrn Privatdozenten Dr. med. F. Schröpl möchte ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit meinen Dank aussprechen.

Herrn Diplomchemiker Dr. rer. nat. G. Peter, Leiter der biochemischen Abteilung der Dermatologischen Klinik, bin ich für seine wertvollen Ratschläge und seine Unterstützung bei der Durchführung des chemischen Teiles der Arbeit zu Dank verpflichtet.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, R. — Die Fermente: Tabellarische Übersicht mit Angabe der Synonyma, der katalysierten Reaktionen, der Cofaktoren, des Vorkommens und einiger Eigenschaften. Z.Vitamin-Hormon-Ferm.Forsch. 12, 81(1962/63)

2. ADACHI, K., S.YAMASAWA and F.ALLEGRA — Aminopeptidase activity in normal primate skin and its changes in experimentally produced pathological lesions. J.Invest.Derm. 51, 466 (1968)

3. ARST, H.E., R.T.MANNING and M.DELP — Serum leucine aminopeptidase activity: findings in carcinoma of the pancreas, pregnancy and other disorders. Amer.J.med.Sci. 238, 598 (1959)

4. BALCELLS GORINA, A., D.PEREZ-SANDOVAL u. J.BENAVENTE HERERO — La Leucin-Aminopeptidasa en las Enfermedades Hepatobiliares. Med.clin. 43, 289 (1964)

5. BARDAWILL, Ch. and C.CHANG — Serum lactic dehydrogenase, leucine aminopeptidase and 5-nucleotidase activities: Observations in patients with carcinoma of the pancreas and hepatobiliary disease. Canad.med.Ass.J. 89, 755 (1963)

6. BECKMAN, L., G.BJÖRLING and C.CHRISTODOULOU — Multiple molecular forms of leucine-aminopeptidase in man. Acta genet. 16, 223 (1966)

7. BECKMAN, L., G.BJÖRLING and C.CHRISTODOULOU — Pregnancy enzymes and placental polymorphism. II. Leucine aminopeptidase. Acta genet. 16, 122 (1966)

8. BECKMAN, L. and M.GRIVEA — Variations in serum leucine aminopeptidase in pregnant women and in newborn children. Acta Paediat.Scand. 54, 578 (1965)

9. BEHAL, F., Ch.B.KANAWAGE and R.D.HAMILTON — Separation of leucylaminopeptidase components in normal human sera by DEAE cellulose column chromatography (27221). Proc.Soc.Exper.biol.Med. 109, 411 (1962)

10. BEHAL, F., R.A.KLEIN and F.B.DAWSON — Separation and characterization of aminopeptidase and arylamidase components of human liver. Arch.Biochem.Biophys. 115, 545 (1966)

11. BELOFF, A. — The skin protease inhibitory factor of plasma. Biochem. J. 40, 108 (1946)

12. BELOFF, A. and R. A. PETERS — Observations upon thermal burns: the influence of moderate temperature upon proteinase of skin. J. Physiol. 103, 461 (1945)

13. BERGER, J. and M. J. JOHNSON — Metal activation of peptidases. J. biol. Chem. 130, 641 (1939)

14. BERGMANN, H. — Untersuchungen über die Ursache des Anstiegs der Leucin-Aminopeptidase-Aktivität im Harn bei Tumorbestrahlungen. Arch. klin. exp. Derm. 219, 500 (1964)

15. BERGMANN, H. u. F. SCHELER — Der Nachweis tubulärer Funktionsstörungen der Niere durch Bestimmung der Aminopeptidase-Aktivität im Harn. Klin. Wschr. 42, 275 (1964)

16. BERGMANN, H. u. G. F. KLOSTERMANN — Erfahrungen mit der Aminopeptidase-Bestimmung im Harn bei dermatologischen Krankheiten. Arch. klin. exp. Derm. 218, 603 (1964)

17. BERNHAMMER, E. — Carboxylesterase aus Schweinelebermikrosomen. Weitere Untersuchungen zur Substratspezifität und Hemmbarkeit. Inaugural-Dissertation, Gießen (1967)

18. BRAUN-FALCO, O. — Beitrag zum Verhalten der Grundsubstanz bei malignen epithelialen Hauttumoren. Dermat. Wschr. 135, 417 (1957)

19. BRAUN-FALCO, O. — Die Histochemie der Haut in Dermatologie und Venerologie. Bd. 1, Teil 1, 456 (Stuttgart 1961)

20. BRAUN-FALCO, O. — Über die Histotopographie der Aminopeptidase bei Hauttumoren. Klin. Wschr. 35, 50 (1957)

21. BRAUN-FALCO, O. — Histochemische Aminopeptidase-Darstellung in normaler Haut, bei Psoriasis, Dermatitis, Basaliom, spinozellulärem Karzinom und Molluscum sebaceum. Derm. Wschr. 134, 1341 (1956)

22. BRAUN-FALCO, O. — Zur Histotopographie der Aminopeptidase bei Pemphigus vulgaris (Gleichzeitig ein Beitrag zur Genese akantholytischer Blasenbildung). Derm. Wschr. 135, 93 (1957)

23. BRAUN-FALCO, O. — Das Wesen des parakeratotischen Verhornungsmodus aus histochemischer Sicht. Klin. Wschr. 35, 1182 (1957)

24. BRAUN-FALCO, O. and K. SALFELD — Leucine aminopeptidase activity in mast cells. Nature 183, 51 (1959)

25. BRAUN-FALCO, O. u. K. SALFELD — Über das Verhalten der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt. I. Mitteilung: Untersuchungen an Hautgesunden. Arch. klin. exp. Derm. 204, 407 (1957)

26. BRAUN-FALCO, O. u. K. SALFELD — Über das Verhalten der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Blutserum und Blaseninhalt. II. Mitteilung: Untersuchungen an Patienten mit Psoriasis, Neurodermitis diffusa, Dermatitis, Ekzem und anderen Dermatosen. Arch. klin. exp. Derm. 205, 103 (1957)

27. BRAUN-FALCO, O., K. SALFELD u. F. BRAUN-FALCO — Über das Verhalten der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Blutserum bei Patienten mit malignen Tumoren im Mund- und Halsbereich. Klin. Wschr. 37, 231 (1959)

28. BURSTONE, M. S. and J. E. FOLK — Histochemical demonstration of aminopeptidase. J. Histochem. 4, 217 (1956)

29. CHANTE, C., F. PESENDORFER, H. SCHNACK and F. WEWALKA — Follow-up study of patients with liver cirrhosis by enzyme determination in serum. Proc. 3rd. World Congr. Gastroenterol., Vol. 3, 559 (Tokio 1966)

30. DECKER, R. H. and C. H. DICKEN — Biochemical observations on leucine aminopeptidase II of human skin. J. Invest. Derm. 48, 128 (1967)

31. DIOGUARDI, N., A. AGOSTINI, G. FIORELLI, A. TITTOBELLO, E. CIRLA, G. C. MARONI, M. DONISELLI, B. LOMANTO u. F. FABBRI — Studio mediante cromatografie su colonna di dietilamino-etilcellulosa (DEAE) della leucil-aminopeptidasi serica in corso di affezioni epatobiliari. Min. Med. 53, 167 (1962)

32. DUBBS, C. A., Ch. VIVONIA and J. M. HILBURN — Sub-fractionation of human serum leucine aminopeptidase. Nature 191, 1203 (1961)

33. FLEISHER, G. A., H. R. BUTT and K. A. HUIZENGA — Enzymatic hydrolysis of L-leucylglycine in serum in hepatic disease. Proc. Mayo Clin. 32, 410 (1957)

34. FLEISHER, G.A., M. PANKOW and C. WARMKA
Leucine aminopeptidase in human serum: an ultramicromethod for the determination of the rates of hydrolysis of L-leucylglycine. Biochem. Biophys. Acta Previews 3 No 4, C.C.A. 1444 (1963)

35. FLEISHER, G.A., M. PANKOW and C. WARMKA
Leucine aminopeptidase in human serum; comparison of leucylglycine and L-leucyl-ß-naphthylamide. Biochem. Biophys. Acta Previews 3 No 4, C.C.A. 1445 (1963)

36. FOLK, J.E. and M.S. BURSTONE
Chromogenic leucyl substrates for aminopeptidase and papain. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 473 (1955)

37. FRUTON, J.S.
On the proteolytic enzymes of animal tissues V. Peptidases of skin, lung and serum. J. biol. Chem. 166, 721 (1946)

38. GEDIGK, P. u. E. BONTKE
Über die Enzymaktivität im Fremdkörpergranulationsgewebe. Virch. Path. Anat. 330, 538 (1957)

39. GIBINSKI, K., R. SZATON and J. MARASZEK
Evaluation of gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and leucylaminopeptidase (LAP). Determinations in internal diseases. Gastroenterol. 99, 237 (1963)

40. GÖGGEL, K.H.
Enzymaktivitäten im Serum. Ihre Bedeutung und diagnostische Hilfe für den Arzt. Therap. Monat, 10, 254 (Mannheim 1960)

41. GÖGGEL, K.H., W. CREUTZFELDT u. J. MURUCAS
Das Verhalten der Leucinaminopeptidase und anderer Enzyme bei Leber-, Galle- und Pancreaserkrankungen. Dtsch. Med. Wschr. 85, 1756 u. 1808 (1960)

42. GOLDBARG, J.A. and A.M. RUTENBURG
The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases. Cancer 11, 283 (1958)

43. GOLISCH, G.
Die Leucinaminopeptidase-Aktivität im Harn von Patienten mit malignen Tumoren. Klin. Wschr. 38, 968 (1960)

44. GOMORI, G. — Enzymatic hydrolysis of acyl naphthylamines. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 85, 570 (1954)

45. GOMORI, G. — Chromogenic substrates for aminopeptidase. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 87, 559 (1954)

46. GREEN, M. N., R. TSOU KWAN-CHUNG, R. BRESSLER and A. M. SELIGMAN — The colorimetric determination of leucin aminopeptidase activity with L-leucyl- ß-naphthylamide hydrochloride. Arch. Biochem. Biophys. 57, 458 (1955)

47. GRIMM, C. A. — An investigation of effects of irridiation on serum leucine aminopeptidase (LAP). Radiol. 78, 811 (1962)

48. HANSON, H., P. BOHLEY u. H. G. MANNSFELDT — Zur Verwendung von L-Leucin-ß-Naphthylamid als spezifisches Substrat für Bestimmungen von Leucinaminopeptidase. Clin. Chim. Acta 8, 555 (1963)

49. HANSON, H., D. GLÄSSER u. H. KIRSCHKE — Leucinaminopeptidase aus Rinderaugenlinsen. Kristallisation, Eigenschaften und optimale Wirkungsbedingungen des Enzyms. Z. physiol. Chem. 340, 107 (1965)

50. HANSON, H. u. R. J. HASCHEN — Eiweißzufuhr und Serumpeptidase-Aktivität gegenüber Leucyl-glycil-glycin. Z. physiol. Chem. 310, 227 (1958)

51. HARKNESS, J. B., W. ROPER, J. A. DURANT and H. MILLER — The serum leucine aminopeptidase test. An appraisal of its value in diagnosis of carcinoma of pancreas. Brit. med. J. 1, 1787 (1960)

52. HOFFMANN, E., M. M. NACHLAS, S. D. GABY, S. J. ABRAMS and A. M. SELIGMAN — Limitations in the diagnostic value of serum leucine aminopeptidase. New. Engl. J. Med. 263, 541 (1960)

53. HOPSU-HAVU, V. K. and C. T. JANSEN — Peptidases in the skin. I. Biochemical demonstration of an aminopeptidase in rat skin specific for N-terminal basic amino acids (aminopeptidase B). Arch. klin. exp. Derm. 233, 1 (1968)

54. IRLES, R. J. — Valor Diagnostico Del Fermento Leucin-Amino-Peptidasa. II. Investigacion en affeciones colostáticas, hepatobiliares y otros procesos del tracto digestivo. Rev. clin. espan. 25, 365 (1964)

55. IRLES, R. J. — Valor Diagnostico Del Fermento Leucin-Amino-Peptidasa. III. Estudio de su actividad en afeciones tumorales y otros procesos uo gastro-enterológicos. Origen de la actividad L. A. P. del suero. Consideraciones finales. Rev. clin. espan. 25, 452 (1964)

56. JOHNSON, M. J., G. H. JOHNSON and W. H. PETERSON — The magnesium-activated leucyl peptidase of animal erepsin. J. biol. Chem. 116, 515 (1936)

57. KÄRCHER, K. H. — Fermentdiagnostik von Lebertumoren und -metastasen während einer Strahlenbehandlung. Münch. med. Wschr. 110, 2617 (1968)

58. KLAUS, D. — Über Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. 1. Mitteilung: Biochemische Eigenschaften der Aminopeptidase in Körperflüssigkeiten und geformten Elementen des Blutes. Ärztl. Forsch. 15, 548 (1961)

59. KLAUS, D. — Über Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. 2. Mttlg.: Diagnostische Möglichkeiten mittels Amino-peptidase-Bestimmungen in Körper flüssigkeiten u. Formelementen des Blutes. Ärztl. Forsch. 16, 9 (1962)

60. KLAUS, D. — Über Aminopeptidasen im menschlichen Organismus. 3. Mitteilung: Herkunft und Elimination der Serum-Leucin-Aminopeptidase. Ärztl. Forsch. 16, 18 (1962)

61. KLEIN, U. E., H. Chr. DRUBE, H. Th. HANSEN u. H. MIELKE — Untersuchungen über Muster und Verteilung von Enzymen in der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes. Klin. Wschr. 45, 244 (1967)

62. KLINGMÜLLER, G. u. H. ISHIKAWA — Kapillardarstellungen im Papillarkörper insbes. bei Psoriasis vulgaris durch die Leucinaminopeptidase-Reaktion. Arch. klin. exp. Derm. 217, 340 (1963)

63. KOKOT, F. u. A. CEKANSKI — Über das Verhalten der γ-Glutamyl-Transpeptidase (GGTP) und Leucinaminopeptidase (LAP) in Geburtshilfefällen. Zbl. Gynäk. 85, 1638 (1963)

64. KORKONEN, L. K. and S. RUPONEN — Leucine aminopeptidase in the spleen. Experientia 18, 364 (1962)

65. KOWLESSAR, O.D., L.J.HAEFFNER and E.M.RILEY
Localisation of serum leucin aminopeptidase, 5-nucleotidase and nonspecific alkaline phosphatase by starchgel electrophoresis: clinical and biochemical significance in disease states. Ann.N.Y.Acad.Sci. 94, 836 (1961)

66. KOWLESSAR, O.D., L.J.HAEFFNER, E.M.RILEY and M.H.SLEISENGER
Comparative study of serum leucine aminopeptidase, 5-nucleotidase and nonspecific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree and bone. Amer.J.Med. 31, 231 (1961)

67. KOWLESSAR, O.D., L.J.HAEFFNER and M.H.SLEISENGER
Localisation of leucine aminopeptidase in serum and body fluids by starch gel electrophoresis. J.clin.Invest. 39, 671 (1960)

68. KRISCH, K.
Isolierung einer Esterase aus Lebermikrosomen. Münch .Med.Wschr. 105, 488 (1963)

69. LINDERSTRØM-LANG, K.
Über Darmerepsin. Z.physiol.Chem. 182, 151 (1929)

70. LINDERSTRØM-LANG, K.
in: AMMON, R.u.W.DIRSCHEL: Fermente-Hormone-Vitamine (Thieme, Stuttgart 1959)

71. LUKASIK, S., R.RICHTERICH u. J.-P.COLOMBO
Der diagnostische Wert der alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase und der γ-Glutamyl-Transpeptidase bei Erkrankungen der Gallenwege. Schweiz.med.Wschr. 98, 3, 81 (1968)

72. MATTENHEIMER, H.
Der Aussagewert von Enzymbestimmungen im Urin, in: Praktische Enzymologie (Hans-Huber-Verlag, Bern u.Stuttgart 1968)

73. MAVER, M.E. and A.E.GRECO
The intracellular distribution of cathepsin, benzoylarginine amidase and leucine amidase activities in normal rat tissues and primary rat hepatoma. J.Natl.Cancer Inst. 12, 37 (1951)

74. MEADE, B.W. and S.B.ROSALKI
Localisation of leucine aminopeptidase isoenzymes. J.clin.Path. 17, 61 (1964)

75. MERICAS, G., E.ANAGNOSTOU, St.HADZIYANNIS and S.KAKARI
The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase. J.clin.Path. 17, 52 (1964)

76. MILLER, M. C. and I. W. WEINTRUB — The diagnostic value of serum leucine aminopeptidase. Canad. med. Ass. J. 88, 655 (1963)

77. MÜLLNER, T., A. NEUMAYR u. H. PIETSCHMANN — Die klinische Bewertung der Leucinaminopeptidase-Bestimmung im Serum. Wien. Klin. Wschr. 74, 321 (1962)

78. NACHLAS, M. M., D. T. CRAWFORD and A. M. SELIGMAN — The histochemical demonstration of leucine aminopeptidase. J. Histochem. Cytochem. 5, 264 (1957)

79. NACHLAS, M. M., T. P. GOLDSTEIN and A. M. SELIGMAN — An evaluation of aminopeptidase specifity with seven chromogenic substrates. Arch. Biochem. Biophys. 97, 223 (1962)

80. NACHLAS, M. M., B. MONIS, D. ROSENBLATT and A. M. SELIGMAN — Improvement in the histochemical localization of leucine aminopeptidase with a new substrate L-leucyl-4-methoxy-2-naphthylamide. J. biophys. biochem. Cytol. 7, 261 (1960)

81. NAGEL, W. u. F. WILLIG — Verteilung von proteolytischen Enzymen in Organen und Zellbestandteilen. Naturwissenschaften 51, 115 (1964)

82. NAGEL, W. u. F. WILLIG — Aktivität und intrazelluläre Lokalisation proteolytischer Enzyme in verschiedenen Organen. Z. Vitamin-, Hormon-u. Ferm. Forsch. 14, 89 (1965)

83. NAGEL, W., F. WILLIG u. F. H. SCHMIDT — Über die Aminosäurearylamidase- (sog. Leucinaminopeptidase-) Aktivität im menschlichen Serum. Klin. Wschr. 42, 9, 447 (1964)

84. NEVILLE-JONES, D. and R. A. PETERS — Further observations on the proteolytic enzymes in rat skin. Biochem. J. 43, 303 (1948)

85. PASCHOUD, J.-M., B. SCHMIDLI u. W. KELLER — Über proteolytische Fermente der normalen menschlichen Haut. Arch. klin. exp. Derm. 201, 484 (1955)

86. PATTERSON, E. K., S.-H. HSIAO, A. KEPPEL and S. SOROF — Studies on dipeptidases and aminopeptidases. II. Zonal electrophoretic separation of rat liver peptidases. J. biol. Chem. 240, 710 (1965)

87. PFLEIDERER, G. u. P. G. CELLIERS
Isolierung einer Aminopeptidase aus Nierenpartikeln.
Biochem. Z. 339, 186 (1963)

88. PINEDA, E. P., J. A. GOLDBARG, B. M. BANKS and A. M. RUTENBURG
Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary diseases.
Gastroenterology 38, 698 (1960)

89. PRUZANSKI, W. and J. FISCHL
The evaluation of serum leucine-aminopeptidase estimation.
Amer. J. med. Sci. 248, 581 (1964)

90. RAAB, W.
Bestimmung der "Leucinaminopeptidase" des Rattenharns unter Verwendung von L-Leucyl-ß-naphthylamin und L-Leucyl-p-nitroanilid.
Z. klin. Chem. 4, 56 (1966)

91. RAAB, W. u. E. KAISER
Die Leucinaminopeptidase-Aktivität des Rattenharns nach Verabreichung einer mastzellerschöpfenden Substanz.
Experientia 21, 720 (1965)

92. RETTENBACHER-DÄUBNER, H. u. H. RIEDER
Zur diagnostischen Bedeutung der Leucinaminopeptidase.
Wien. Klin. Wschr. 76, 344 (1964)

93. RITIS, F. de
Gli enzimi plasmatici nella diagnostica delle epatopatie.
Min. Med. II, 1757 (1958)

94. ROTHMAN, St.
Physiology and biochemistry of the skin.
University Press of Chicago (1954)

95. RUTENBURG, A. M., B. M. BANKS, E. P. PINEDA and J. A. GOLDBARG
A comparison of serum aminopeptidase and alkaline phosphatase in the detection of hepatobiliary disease in anicteric patients.
Ann. int. Med. 61, 50 (1964)

96. RUTENBURG, A. M., J. A. GOLDBARG and E. P. PINEDA
Leucine aminopeptidase activity - Observations in patients with cancer of the pancreas and other diseases.
New Engl. J. Med. 259, 469 (1958)

97. RUTENBURG, A. M., E. E. SMITH and E. P. PINEDA
Electrophoretic patterns of serum leucine aminopeptidase in patients with pancreatic and hepatobiliary disease.
Surg. Forum 12, 374 (1961)

98. SCHOBEL, B. — Die Auftrennung der Aminopeptidasen im Stärkegel. 3. Coll. I. Med. Univ. Klinik Wien 152 (1962)

99. SCHOBEL, B., N. STEFENELLI, F. WEWALKA u. J. H. HOLZNER — Über die sogenannte Leucinaminopeptidase der Duodenalschleimhaut und des Duodenalsaftes. Klin. Wschr. 42, 628 (1964)

100. SCHOBEL, B. u. F. WEWALKA — Die Heterogenität der Leucinaminopeptidase. Untersuchungen von Organen und Serum bei Leber-, Gallen- und Pancreaserkrankungen. Klin. Wschr. 40, 1048 (1962)

101. SCHÖN, H., B. RÄSSLER u. H. J. WEYERGRAF — Zur Bestimmung der Leucinaminopeptidase-Aktivität im Serum. Z. klin. Chem. 1, 73 (1963)

102. SCHULTZ, C. u. E. SCHMIDT — Gallengangsverschluß und Enzymaktivitäten im Serum. Klin. Wschr. 45, 162 (1967)

103. SHAY, H., D. C. H. SUN and H. SIPLET — Leucine aminopeptidase. Significance of serum elevations in disease of the hepato-biliary-pancreatic system. Amer. J. Dig. Dis. 5, 217 (1960)

104. SIEGEL, I. A. — Leucine aminopeptidase in pregnancy. Obst. and Gynec. 14, 488 (1959)

105. SMITH, E. L. — The peptidases of skeletal, heart and uterine muscle. J. biol. Chem. 173, 553 (1948)

106. SMITH, E. L. — The glycylycine dipeptidases of skeletal muscle and human uterus. J. biol. Chem. 173, 571 (1948)

107. SMITH, E. L. — Peptide bond cleavage, in: BOYER, LARDY, MYRBÄCK: The Enzymes, vol. 4/1 (1960)

108. SMITH, E. L. and M. BERGMANN — The activation of intestinal peptidases by manganese. J. biol. Chem. 138, 789 (1941)

109. SMITH, E. L. and M. BERGMANN — The peptidases of intestinal mucosa. J. biol. Chem. 153, 627 (1944)

110. SMITH, E. L. and D. H. SPACKMAN — Leucine aminopeptidase: V. Activation, specifity and mechanism of action. J. biol. Chem. 212, 271 (1955)

111. SPACKMAN, D.H., E.L.SMITH and D.M.BROWN — Leucine aminopeptidase: IV. Isolation and properties of the enzyme from swine kidney. J.biol.Chem. 212, 255 (1955)

112. STÜTTGEN, G. u. H.WÜST — Die Blasenbildung in den Hautschichten in fermentchemischer Sicht. 23.Dtsch.Derm.Kongr.Wien 23.-27.5.1956, Ref.in Dermat.Wschr. 134, 1289 (1956)

113. SYLVÉN, B. and I.BOIS — Studies on the histochemical "leucine-aminopeptidase" reaction. I. Identity of the enzymes possibly involved. Histochem. 3, 65 (1962)

114. SYLVÉN, B. and H.MALMGREN — Topical distribution of proteolytic activities in some transplanted mice tumors. Exper.Cell Res. 8, 575 (1955).

115. TUPPY, H., U.WIESBAUER u. E.WINTERSBERGER — Aminosäure-p-nitroanilide als Substrate für Aminopeptidasen und andere proteolytische Fermente. Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 329, 278 (1962)

116. UNGER, G. — The fibrinolytic system and inflammation. Rev.canad.biol. 12, 253 (1953)

117. WALDSCHMIDT-LEITZ, E. u. L.KELLER — Zur Frage der Existenz einer Leucyl-Peptidase. Z.physiol.Chem. 309, 228 (1957)

118. WEBER, H. — Vereinfachte Mikromethode zur Bestimmung der Leucinaminopeptidase im Serum. Clin.Chim.Acta 10, 521 (1964)

119. WEBER, H. — Die Bedeutung der Leucinaminopeptidase. Dtsch.med.Wschr. 4, 181 (1969)

120. WELLS, G.C. and C.BABCOCK — Epidermal protease. J.Invest.Derm. 21, 459 (1953)

121. WEWALKA, F. — Proteasen und Peptidasen, in: HENNING, HEINKEL, SCHÖN: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pancreas. (Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964)

122. WEWALKA, F. — Enzyme bei Knochenerkrankungen und Cholestase, in: F.W.SCHMIDT: Praktische Enzymologie (Verlag Hans-Huber, Bern u.Stuttgart, 1968)

123. WILBERT, L., D. HILLMER, W. HORNSTEIN, P. REISERT, U. KABOTH u. W. CREUTZFELDT
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normalwerte.
Dtsch. med. Wschr. 94, 844 (1969)

124. WILBERT, L., E. SEVERIDT, L. KALLMANN, D. HILLMER u. W. CREUTZFELDT
Serum-Enzymaktivitäten und Bromsulfalein-Retention unter Ovulationshemmern.
Dtsch. med. Wschr. 93, 2207 (1968)

125. WINTERSBERGER, E. u. H. TUPPY
Zonen-Elektrophorese von Aminopeptidasen im Stärkegel.
Mh. Chem. 91, 406 (1960)

126. WOODARD, H. Q.
Changes in blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone.
Cancer 6, 1219 (1953)

127. ZAMECNIK, P. C., M. L. STEPHENSON and O. COPE
Peptidase activity of lymph and serum after burns.
J. biol. Chem. 158, 135 (1945)

128. ZURWEHME, D.
Zur Ausscheidung der Aminopeptidase im Harn nach intravenöser Gabe von Röntgenkontrastmitteln.
Med. Klin. 61, 1458 (1966)

Lebenslauf

Name:	Hanns-Manfred Niemczyk
Geboren:	11. Februar 1943 in Minden
Eltern:	Zahnarzt Waldemar Niemczyk und seine Ehefrau Edith
Schulen:	Volksschule und Staatl. Besselgymnasium in Minden
Abitur:	3. März 1962
Studium:	Humanmedizin und Zahnmedizin an den Universitäten in Münster und Würzburg

Ärztliche Prüfung: An der Universität Würzburg im Sommer 1968

Bisherige Tätigkeit an der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universität Würzburg und der Frauenklinik in Minden. Zur Zeit Kandidat der Zahnmedizin in Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hanns-M. Niemczyk